

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XOFIGO® 1000 kBq/ml IV enjeksiyon için çözelti içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

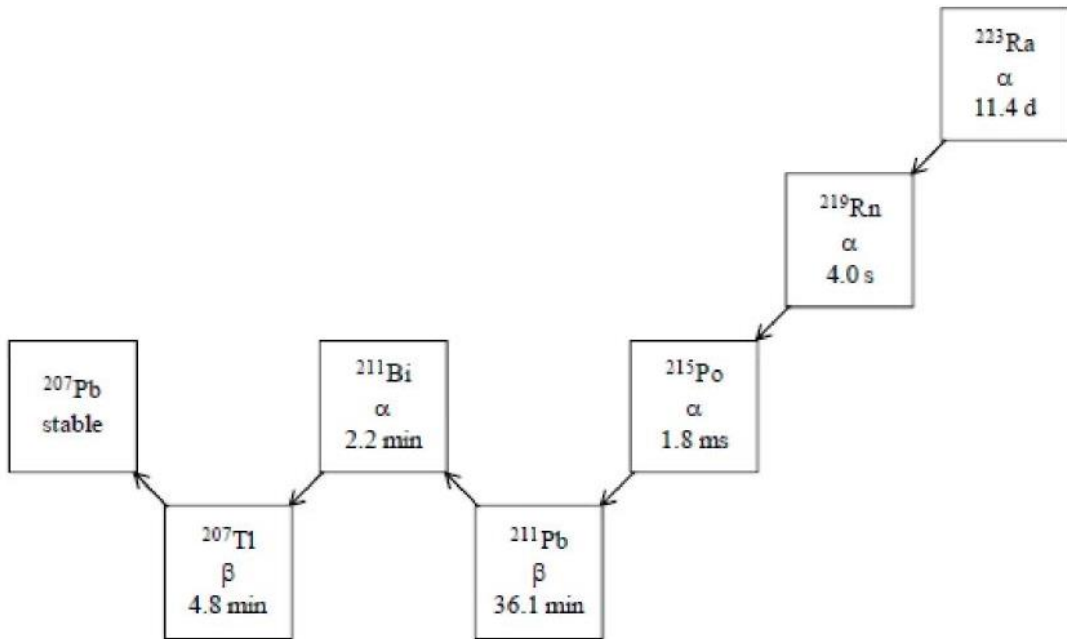
Çözeltinin her mL'si referans tarihinde, 0.53 ng radyum-223'e karşılık gelen 1000 kBq (0.0270 mCi) radyum Ra 223 diklorür (radyum-223 diklorür) içerir. Radyum, çözeltide serbest iyon halinde bulunur.

Her flakon 6 mL çözelti (referans tarihinde 6.0 MBq (0.162 mCi) radyum-223 diklorür) içerir.

Radyum-223, 11.4 günlük yarı ömre sahip bir alfa partikül yayıcıdır. Radyum-223'ün spesifik aktivitesi 1.9 MBq (0.0514 mCi)/ng'dir.

Radyum-223'ün kurşun 207'ye altı aşamalı parçalanması, kısa ömürlü yavru nüklidleri aracılığıyla olur ve farklı enerji ve emisyon özelliklerine sahip alfa, beta ve gamma emisyonları buna eşlik eder. Radyum-223 ve yavru nüklidlerinden alfa partiküller olarak yayılan enerji fraksiyonu %95.3'tür (enerji aralığı: 5.0 - 7.5 MeV). Beta partiküller olarak yayılan fraksiyon %3.6 (ortalama enerjiler: 0.445 MeV ve 0.492 MeV) ve gamma radyasyon olarak yayılan fraksiyon %1.1'dir (enerji aralığı: 0.01 - 1.27 MeV).

#### Şekil 1: Fiziksel yarılanma ömrü ve bozunma moduyla birlikte radyum 223 bozunma zinciri



**Yardımcı maddeler:**

Her mL'si 0.194 mmol (4.5 mg'a eşdeğer) sodyum içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

**3. FARMASÖTİK FORM**

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz, pH değeri 6.0 ila 8.0 arasında olan steril enjeksiyonluk izotonik çözelti.

**4. KLİNİK ÖZELLİKLER****4.1. Terapötik endikasyonlar**

XOFIGO, semptomatik kemik metastazları bulunan ve bilinen organ metastazı bulunmayan yetişkin kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarının tedavisinde endikedir.

**4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

XOFIGO, yalnızca radyofarmasötik kullanımı konusunda yetkili olan kişiler tarafından, özel klinik ortamlarda (bkz. Bölüm 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler) ve hastanın uzman bir hekim tarafından değerlendirilmesinin ardından uygulanmalıdır.

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

XOFIGO'nun doz rejimi, kg vücut ağırlığı başına 50 kBq (0.00135 mCi) olup, 4 haftalık aralıklarla 6 enjeksiyon şeklinde uygulanır.

XOFIGO ile 6'dan fazla enjeksiyonun güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır. Uygulanacak hacmin hesaplanması ile ilgili ayrıntılı bilgi için bkz. Bölüm 12. Radyofarmasötiklerin Hazırlanmasına Yönelik Talimatlar.

**Uygulama şekli:**

XOFIGO, yavaş intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır (yaklaşık 1 dakika süreyle).

XOFIGO enjeksiyonundan önce ve sonra intravenöz yol veya kanül, enjeksiyon için izotonik sodyum klorür 9 mg / ml (% 0.9) çözeltisi ile yıkanmalıdır.

Bu ürünün kullanımı ile ilgili ek talimatlar için bkz. Bölüm 12. Radyofarmasötiklerin Hazırlanmasına Yönelik Talimatlar.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek yetmezliği:**

Faz III klinik çalışmada hafif derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi (CLCR): 50 ila 80 ml/dak) olan hastalar ile böbrek fonksiyonları normal olan hastalar arasında güvenlilik veya etkililik açısından anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Orta derecede böbrek yetmezliği

(CLCR: 30 ila 50 ml/dak) olan hastalarda sınırlı veri mevcuttur. Şiddetli böbrek yetmezliği (CLCR < 30 ml/dk) ya da son evre böbrek hastalığı olan hastalarda bilgi mevcut değildir.

Bununla birlikte, idrar ile atılım minimum olduğundan ve başlıca eliminasyon yolu feçes olduğundan dolayı, böbrek yetmezliğinin radyum-223 diklorürün farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmasının gerekli olmadığı düşünülmektedir.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

XOFIGO'nun güvenliliği ve etkililiği, karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

Radyum-223 karaciğer tarafından metabolize olmadığından ya da safra ile atılmadığından dolayı, karaciğer yetmezliğinin radyum-223 diklorürün farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmasının gerekli olmadığı düşünülmektedir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

XOFIGO'nun çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır. Bu tıbbi ürünün, pediyatrik popülasyonda prostat kanseri endikasyonu ile ilgili kullanımı mevcut değildir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yaşlı ( $\geq 65$  yaş) ve daha genç ( $< 65$  yaş) hastalar arasında güvenlik veya etkililik açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapılmasının gerekli olmadığı düşünülmektedir.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

XOFIGO'nun kullanımına ilişkin bilinen bir kontrendikasyon bulunmamaktadır.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**RADYOFARMASÖTİKLER SADECE NÜKLEER TIP MERKEZLERİNDE HAZIRLANMALIDIR VE BU ALANDA UZMANLAŞMIŞ PERSONEL TARAFINDAN UYGULANMALIDIR.**

Kemik iliğinin baskılanması:

XOFIGO ile tedavi edilen hastalarda kemik iliğinin baskılanması, özellikle trombositopeni, nötropeni, lökopeni ve pansitopeni bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

Bu nedenle, tedavi başlangıcında ve her XOFIGO dozundan önce hastalarda hematolojik değerlendirme yapılmalıdır. İlk XOFIGO uygulaması öncesinde mutlak nötrofil sayısı (ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , trombosit sayısı  $\geq 100 \times 10^9/L$  ve hemoglobin düzeyi  $\geq 10.0$  g/dL olmalıdır.

Sonraki uygulamalardan önce ANC  $\geq 1.0 \times 10^9/L$  ve trombosit sayısı  $\geq 50 \times 10^9/L$  olmalıdır. Standart bakım alınmasına rağmen son XOFIGO uygulamasından sonraki 6 haftada bu

değerlerde düzelme olmaması durumunda, XOFIGO ile tedaviye ancak dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesinden sonra devam edilmelidir.

Riskli kemik iliği rezervi olan hastalar örn. sitotoksik kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisinin (EBRT) ardından veya kemiğin gelişmiş difüz infiltrasyonu olan prostat kanseri hastaları (EOD4; “superscan”) dikkatlice tedavi edilmelidir. Nötropeni ve trombositopeni gibi hematolojik advers reaksiyonların bu hastalardaki görülme sıklığında Faz III çalışması sırasında artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

XOFIGO tedavisinden sonra yapılan sitotoksik kemoterapinin etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Mevcut sınırlı veriler, XOFIGO sonrasında kemoterapi alan hastaların plasebo sonrası kemoterapi alan hastalara kıyasla benzer hematolojik profilde olduğunu göstermektedir (ayrıca bakınız bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler).

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit:

XOFIGO'nun güvenliliği ve etkililiği, Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan hastalarda araştırılmamıştır. XOFIGO'nun dışkı ile atılımı nedeniyle radyasyon, akut enflamatuvar bağırsak hastalığının kötüleşmesine yol açabilir. XOFIGO, akut enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda sadece dikkatli bir risk-fayda değerlendirmesinin ardından uygulanmalıdır.

Spinal kord basısı:

Tedavi edilmemiş öngörülen ya da yerleşik spinal kord basısı olan hastalarda, XOFIGO tedavisine başlanmadan ya da tedaviye kaldığı yerden devam edilmeden önce klinik olarak endike olma durumuna göre standart bakım ile tedavi tamamlanmalıdır.

Kemik kırıkları:

Kemik kırıkları olan hastalarda, XOFIGO tedavisine başlanmadan ya da tedaviye kaldığı yerden devam edilmeden önce kırıkların ortopedik stabilizasyonu gerçekleştirilmelidir.

Çene osteonekrozu:

XOFIGO ile birlikte bisfosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda, çenede osteonekroz (ÇO) gelişimi riski göz ardı edilememektedir. Faz III çalışmasında plasebo kolundaki % 0.33 hasta (1/301) ile karşılaştırıldığında, XOFIGO kolunda % 0.67 hastada (4/600) ÇO vakası raporlanmıştır. Bununla birlikte, tüm ÇO hastaları ön veya eşlik eden bisfosfonatlar (örn. zoledronik asit) ve ön kemoterapiye (örn. dozetaksel) maruz bırakılmıştır.

Sekonder malign neoplazmlar:

XOFIGO, hastanın genel uzun vadeli kümülatif radyasyona maruziyetine katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle, uzun süreli kümülatif radyasyona maruz kalma, kanser ve kalıtsal kusurların riski ile ilişkilendirilebilmektedir. Özellikle, osteosarkom, miyelodisplastik sendrom ve lösemi riski artabilmektedir. Üç yıla kadar klinik takip çalışmalarında, XOFIGO'ya bağlı hiçbir kanser vakası bildirilmemiştir.

Sodyum:

Uygulanan hacme bağlı olarak, bu tıbbi ürün her dozda 1 mmol'den daha fazla (54 mg'a kadar) sodyum içerebilir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir klinik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

XOFIGO ile eşzamanlı kemoterapi, kemik iliğinin baskılanması üzerinde aditif etkilere neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). XOFIGO ile eşzamanlı kemoterapinin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Kalsiyum ve fosfat ile etkileşimleri göz ardı edilemediği için, XOFIGO tedavisine başlamadan birkaç gün önce bu maddeleri ve/veya vitamin D takviyesine ara verme düşünülmelidir.

#### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

##### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin herhangi bir farmakokinetik çalışma bulunmamaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalara ilişkin ek bilgiler için bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli.

##### Karaciğer yetmezliği:

XOFIGO'nun güvenliliği ve etkililiği, karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır. Karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin ek bilgiler için bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli.

##### Pediyatrik popülasyon:

XOFIGO'nun çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır. Pediyatrik popülasyona ilişkin ek bilgiler için bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli.

##### Geriatrik popülasyon:

Genç ve yaşlı hastaların farmakokinetiğini inceleyen spesifik bir çalışma bulunmamaktadır. Geriatrik popülasyona ilişkin ek bilgiler için bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

##### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

XOFIGO ile hayvanlar üzerinde üreme çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

Erkeklerde kontrasepsiyon

Spermatogenez üzerinde radyasyon ile ilişkili potansiyel etkiler nedeniyle, XOFIGO ile tedavi sırasında ve tedaviden sonra 6 ay süreyle erkeklere etkili kontraseptif yöntemler kullanmaları tavsiye edilmelidir.

##### Gebelik dönemi

XOFIGO, kadınlarda kullanım için endike değildir. XOFIGO, gebe olan veya gebe olma olasılığı bulunan kadınlarda **KULLANILMAMALIDIR**.

### **Laktasyon dönemi**

XOFIGO, kadınlarda kullanım için endike değildir. XOFIGO, emziren kadınlarda kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

XOFIGO'nun fertilite üzerindeki etkilerini belirlemek için hayvanlar üzerinde fertilite çalışması gerçekleştirilmemiştir.

XOFIGO'ya bağlı radyasyonun, testisler üzerinde advers etkilere yol açabilme olasılığı vardır (bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri). Erkek hastalara tedavi öncesinde sperm korunması üzerine tavsiyede bulunulmalıdır.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

XOFIGO'nun araç veya makine kullanma yeteneğini etkilediği yönünde herhangi bir kanıt bulunmamaktadır ve ayrıca bu tür bir etki beklenmemektedir.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

#### Güvenlilik profilinin özeti

XOFIGO'nun genel güvenlilik profili, faz III çalışmasında XOFIGO ile tedavi edilen 600 hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır.

XOFIGO kullanan hastalarda en sık ( $\geq$  %10) gözlenen advers ilaç reaksiyonları; diyare, bulantı, kusma ve trombositopenidir.

En ciddi advers ilaç reaksiyonları trombositopeni ve nötropenidir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler – Seçili advers reaksiyonların tanımı).

#### Advers reaksiyonların listesi

XOFIGO ile gözlenen advers ilaç reaksiyonları aşağıda yer almaktadır. Bu advers ilaç reaksiyonları Sistem Organ Sınıfına (MedDRA versiyon 14.1) göre sınıflandırılmıştır. Belirli bir reaksiyonu, eşanlamlı terimleri ve ilişkili durumları tanımlamak için en uygun MedDRA terimi kullanılmıştır.

Klinik çalışmalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonları, sıklıklarına göre sınıflandırılmıştır.

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır: Çok yaygın ( $\geq$ 1/10); yaygın ( $\geq$ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan ( $\geq$ 1/1000 ila <1/100); seyrek ( $\geq$ 1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır:

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Trombositopeni

Yaygın: Nötropeni, pansitopeni, lökopeni

Yaygın olmayan: Lenfopeni

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Diyare, kusma, bulantı

## **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Seçili advers reaksiyonların tanımı:

### *Trombositopeni ve Nötropeni*

Trombositopeni (tüm evreleri), XOFIGO ile tedavi edilen hastaların %11.5'inde ve plasebo uygulanan hastaların %5.6'sında görülmüştür. Evre 3 ve 4 trombositopeni, XOFIGO ile tedavi edilen hastaların %6.3'ünde ve plasebo uygulanan hastaların %2'sinde gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Genel olarak, evre 3 ve 4 trombositopeni sıklığı, önceden dosetaksel kullanmış hastalar (XOFIGO ile tedavi edilen hastalarda %8.9'a karşın plasebo alan hastalarda %2.9) ile karşılaştırıldığında, önceden dosetaksel kullanmamış hastalarda daha düşüktür (XOFIGO ile tedavi edilen hastalarda %2.8'e karşın plasebo alan hastalarda %0.8). EOD4 ("SuperScan") hastalarında trombositopeni (tüm dereceleri) XOFIGO ile tedavi edilen hastaların %19.6'sında ve plasebo alan hastaların %6.7'sinde bildirilmiştir. Derece 3 ve 4 trombositopeni, XOFIGO ile tedavi edilen hastaların %5.9'unda ve plasebo alan hastaların %6.7'sinde gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Nötropeni (tüm evreler), XOFIGO ile tedavi edilen hastaların %5'inde ve plasebo uygulanan hastaların %1'inde bildirilmiştir. Evre 3 ve 4 nötropeni, XOFIGO ile tedavi edilen hastaların %2.2'sinde, plasebo uygulanan hastaların %0.7'sinde gözlenmiştir. Genel olarak, evre 3 ve 4 nötropeni sıklığı, önceden dosetaksel kullanmış hastalar (XOFIGO ile tedavi edilen hastalarda %3.2'ye karşın plasebo alan hastalarda %0.6) ile karşılaştırıldığında, önceden dosetaksel kullanmamış hastalarda daha düşüktür (XOFIGO ile tedavi edilen hastalarda %0.8'e karşın plasebo alan hastalarda %0.8).

Bir faz I çalışmasında, XOFIGO'nun tek dozunun intravenöz uygulamasından 2 ila 3 hafta sonra nötrofil ve trombosit sayısı en alt seviyelerde görülmüştür.

### *Enjeksiyon yeri reaksiyonları*

XOFIGO ile tedavi edilen hastaların %1.2'sinde ve plasebo uygulanan hastaların %0'ında eritem, ağrı ve şişlik gibi evre 1 ve 2 enjeksiyon yeri reaksiyonları bildirilmiştir.

### *İkincil malign neoplazmalar*

XOFIGO, hastaların toplam uzun vadeli kümülatif radyasyon maruziyetine katkı yapmaktadır. Uzun vadeli kümülatif radyasyon maruziyeti, kanser riskinde artış ve kalıtsal defektler ile ilişkilendirilebilmektedir. Özellikle, osteosarkom, miyelodisplastik sendrom ve lösemi riski artabilir. Üç yıla kadar takip süreli klinik çalışmalarda XOFIGO kaynaklı kanser vakası bildirilmemiştir.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

## 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalar sırasında dikkatsizlik sonucu yaşanan XOFIGO doz aşımı bildirimi olmamıştır.

Spesifik bir antidotu yoktur. Dikkatsizlik sonucu yaşanan XOFIGO doz aşımı durumunda, potansiyel hematolojik ve gastrointestinal toksisite gözlemi dahil olmak üzere genel destekleyici önlemler alınmalıdır.

Bir faz I klinik çalışmasında 250 kBq (0.00676 mCi)/vücut ağırlığına kadar olan XOFIGO tek dozları değerlendirilmiş ve doz sınırlayıcı herhangi bir toksisite gözlenmemiştir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Çeşitli terapötik radyofarmasötikler  
ATC kodu: V10XX03

Etki mekanizması:

XOFIGO, terapötik alfa partikül yayıcı bir farmasötik üründür.

XOFIGO'nun aktif kısmı, kalsiyumu taklit eden ve kemik minerali hidroksiapatit ile kompleksler oluşturarak başta kemik metastaz alanları olmak üzere kemiği seçici olarak hedefleyen izotop radyum-223'tür (radyum-223 diklorür olarak). Alfa yayıcılarının yüksek doğrusal enerji transferi (80 keV/mikrometre) potent hücrelerde yüksek frekanslı çift sarmallı DNA kırılmalarına yol açarak güçlü sitotoksik etkiye neden olur. Osteoblast ve osteoklastları içeren tümör mikroortam üzerine ilave etkiler de *in vivo* etkinliğe katkıda bulunmaktadır. Radyum-223 kaynaklı alfa partikül aralığı, 100 mikrometreden az olup (10 hücre çapından küçük) bu, çevredeki normal dokuya hasarı en aza indirmektedir.

Farmakodinamik etkiler:

Randomize bir faz II çalışmada incelenen kemik döngüsünün beş serum biyobelirteci için de, plasebo ile karşılaştırıldığında XOFIGO lehine anlamlı bir fark görülmüştür (kemik oluşumu belirteçleri: kemik alkalın fosfataz [ALP], total ALP ve prokolajen I N propeptit [PINP], kemik rezorpsiyon belirteçleri: tip I kolajenin C-terminal çapraz bağlı telopeptidi [S-CTX-I] ve tip I kolajen çapraz bağlı C-telopeptid [ICTP]).

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

XOFIGO'nun klinik güvenliliği ve etkililiği, kemik metastazları olan kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarla yürütülen çift kör, randomize, çoklu doz uygulanan bir faz III, çok merkezli çalışmada (ALSYMPCA; EudraCT 2007-006195-1) değerlendirilmiştir. Visceral metastazları bulunan ve malign lenfadenopatisi 3 cm'i aşan hastalar dahil edilmemiştir.

Birincil etkililik sonlanım noktası genel sağkalım olmuştur. İkincil sonlanım noktaları semptomatik iskelete bağlı olaya (SSE), total alkalın fosfataza (ALP) ve prostat spesifik antijen (PSA) progresyonuna kadar geçen süreyi içermektedir.

Önceden planlanmış ara analiz veri kesme tarihinde toplam 809 hasta 6 döngü boyunca dört haftada bir intravenöz yoldan XOFIGO 50 kBq (0.00135 mCi)/kg (N=541) ile en iyi standart bakım ya da eşdeğer plasebo ile en iyi standart bakım (N=268) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. En iyi standart bakım örneğinin şunları içermiştir: lokal harici ışın



radyoterapisi (EBRT), kortikosteroidler, antiandrojenler, östrojenler, estramustin veya ketokonazol.

Çapraz geçiş uygulanmadan önce (yani plasebo grubundaki hastalara XOFIGO tedavisi alma seçeneği sunulmadan önce) 921 randomize hasta üzerinde güncellenmiş bir tanımlayıcı güvenilirlik ve genel sağkalım analizi yapılmıştır.

Demografik ve başlangıç hastalık özellikleri (ara analiz popülasyonu) XOFIGO ve plasebo grupları arasında benzer olup, XOFIGO için aşağıda belirtilmektedir:

- Hastaların ortalama yaşı 70'tir (aralık: 49 ila 90 yaş).
- Çalışmaya alınan hastaların %87'sinin ECOG performans durumu 0-1'dir.
- %41'i bifosfonat almıştır.
- Hastaların %42'si, dosetaksel kullanımı için uygun olmadıkları kabul edildiğinden ya da dosetaksel tedavisi almayı reddettiklerinden dolayı, daha önceden dosetaksel tedavisi almamıştır.
- Hastaların %46'sında ağrı yoktur ya da WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ölçeğine göre ağrı skoru 1'dir (asemptomatik veya minimal semptomatik), %54'ünde ise WHO ölçeğine göre ağrı skoru 2-3'tür.
- Hastaların %16'sında 6'dan az kemik metastazı, %44'ünde 6 ila 20 kemik metastazı, %40'ında 20'den fazla kemik metastazı ya da superscan mevcuttur.

Tedavi dönemi boyunca hastaların %83'ü luteinleştirici hormon salgılama hormonu (LHRH) agonistlerini ve %26'sı anti-androjenleri eşzamanlı almıştır.

Hem ara analizin hem de güncellenen analizin sonuçları genel sağkalımın XOFIGO ile en iyi standart bakım uygulanan hastalarda, plasebo ile en iyi standart bakım uygulanan hastalara göre anlamlı şekilde daha uzun olduğunu ortaya koymuştur (bkz. Tablo 1, Şekil 2). Plasebo grubunda (23/268, %8.6 plasebo kolu ile karşılaştırıldığında XOFIGO grubunda 26/541, %4.8) prostat kanseri ile ilişkili olmayan yüksek oranda ölümler gözlenmiştir.

**Tablo 1: Faz III ALSYMPCA Çalışmasından Sağkalım Sonuçları**

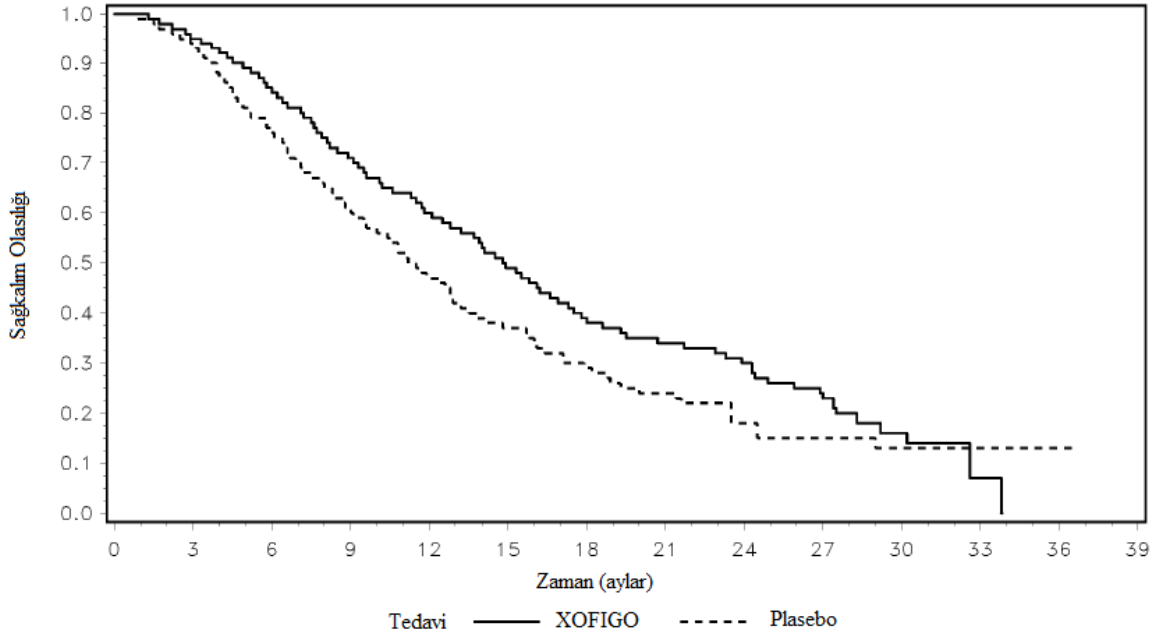
<b>Etkililik Parametresi</b>	<b>XOFIGO</b>	<b>Plasebo</b>
<b>Ara analiz</b>	<b>N=541</b>	<b>N=268</b>
Ölüm sayısı (%)	191 (%35.3)	123 (%45.9)
Medyan genel Sağkalım (ay) (%95 GA)	14.0 (12.1-15.8)	11.2 (9.0-13.2)
p-değeri <sup>a</sup> (2-yönlü)	0.00185	
Tehlike Oranı <sup>b</sup> (%95 GA)	0.695 (0.552-0.875)	
<b>Güncellenmiş analiz</b>	<b>N=614</b>	<b>N=307</b>
Ölüm sayısı (%)	333 (%54.2)	195 (%63.5)
Medyan genel Sağkalım (ay) (%95 GA)	14.9 (13.9-16.1)	11.3 (10.4-12.8)
Tehlike Oranı <sup>b</sup> (%95 GA)	0.695 (0.581-0.832)	

GA=Güven aralığı

<sup>a</sup> Faz III çalışması (ALSYMPCA) ara analizden sonra etkililik nedeniyle durdurulmuştur. Güncellenmiş analiz sadece tanımlama amacıyla sunulduğundan, bir p-değeri verilmemektedir.

<sup>b</sup> Tehlike oranı < 1 XOFIGO lehinedir.

**Şekil 2: Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrileri (Ara analiz)**



Risk altındaki hastaların sayısı

XOFIGO	614	578	504	369	277	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Placebo	307	288	228	157	104	67	39	24	14	7	4	2	1	0

Ara analizin ve güncellenmiş analizin sonuçları plasebo kolu ile karşılaştırıldığında XOFIGO kolu için tüm ana ikincil sonlanım noktalarında anlamlı düzelme olduğunu da göstermiştir (bkz. Tablo 2). 12. haftadaki ALP normalizasyonu ve ALP yanıtlarına kıyasla ALP progresyonundaki olay verisine kadar geçen süre istatistiksel olarak anlamlı avantaj ile desteklenmiştir.

**Tablo 2: Faz III ALSYMPCA Çalışmasının İkincil Sonlanım Noktaları (Ara analiz):**

		İnsidans [hasta sayısı (%)]		Olaya kadar geçen zaman analizi (%95 GA) [medyan ay sayısı] Tehlike oranı p-değeri			
		XOFIGO N=541	Placebo N=268	XOFIGO N=541	Placebo N=268	XOFIGO lehine <1	
Semptomatik İskelete Bağlı Olay (SSE)	SSE kompozit sonlanım noktaları <sup>a</sup>	132 (%24.4)	82 (%30.6)	13.5 (12.2-19.6)	8.4 (7.2-NE) <sup>b</sup>	0.610 (0.461-0.807)	0.00046
	SSE bileşenleri						
	Ağrı giderme için EBRT	122 (%22.6)	72 (%26.9)	17.0 (12.9-NE)	10.8 (7.9-NE)	0.610 (0.483-0.871)	0.00375
	Spinal kord basısı	17 (%3.1)	16 (%6.0)	NE	NE	0.443 (0.223-0.877)	0.01647
	Cerrahi müdahale	9 (%1.7)	5 (%1.9)	NE	NE	0.801 (0.267-2.398)	0.69041
	Kemik kırıkları	20 (%3.7)	18 (%6.7)	NE	NE	0.450 (0.236-0.856)	0.01255

<b>Total ALP progresyonu<sup>c</sup></b>	79 (%14.6)	116 (%43.3)	NE	3.7 (3.5-4.1)	0.162 (0.120-0.220)	<0.00001
<b>PSA progresyonu<sup>d</sup></b>	288 (%53.2)	141 (%52.6)	3.6 (3.5-3.7)	3.4 (3.3-3.5)	0.671 (0.546-0.826)	0.00015

ALP= Alkalin fosfataz, GA= Güven aralığı, NE= Hesaplanamaz, PSA= Prostat Spesifik Antijen, SSE= Semptomatik İskelete Bağlı Olay

<sup>a</sup> Aşağıdakilerden herhangi birinin ortaya çıkması olarak tanımlanır: ağrıyı gidermek için harici ışın radyoterapisi veya patolojik kırık veya spinal kord basısı veya tümör ile ilişkili ortopedik cerrahi müdahale.

<sup>b</sup> Hesaplanamaz; medyandan sonraki olayların yeterli olmaması nedeniyle

<sup>c</sup> Başlangıca/en düşük değere kıyasla  $\geq$  %25 artış olarak tanımlanır.

<sup>d</sup> Başlangıca/en düşük değere kıyasla  $\geq$  %25 artış ve mutlak değere göre  $\geq$  2 ng/mL artış olarak tanımlanır.

**Alt grup sağkalım analizi:**

Alt grup sağkalım analizi ile total alkalin fosfataz (ALP), halihazırda bifosfonat kullanımı ve önceden dosetaksel kullanımından bağımsız olarak XOFIGO tedavisi için tutarlı bir sağkalım faydası göstermiştir.

**Yaşam kalitesi:**

Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi (HRQOL) faz III ALSYMPCA çalışmasında spesifik anketler kullanılarak değerlendirilmiştir: EQ-5D (jenerik ölçek) ve FACT-P (prostat kanserine özgü ölçek). Her iki grupta yaşam kalitesinde düşüş gözlenmiştir. İdame tedavisi süresince EQ-5D yarar indeks skoru (-0.040'a karşın -0.109; p=0.001), EQ-5D kişilerin bildirdiği Görsel Analog sağlık durumu skorları (VAS) (-2.661'e karşın -5.860; p=0.018) ve FACT P total skoru (-3.880'e karşın -7.651; p=0.006) ile ölçüldüğünde plaseboya kıyasla, XOFIGO için yaşam kalitesinde düşüş daha yavaştır ancak yayınlanmış olan minimal önemli farklılıklara ulaşılmamıştır. Tedavi periyodundan sonra HRQOL'deki düşüşteki gecikmenin uzadığına dair sınırlı kanıt bulunmaktadır.

**Ağrı giderme:**

Faz III ALSYMPCA çalışmasının ağrı giderme amaçlı EBRT'ye kadar geçen zaman ile ilişkili sonuçları ve XOFIGO grubunda daha az hastanın advers olay olarak kemik ağrısı bildirmiş olması kemik ağrısı üzerinde pozitif bir etkiye işaret etmektedir.

**Sonraki sitotoksik ilaç kullanımı:**

2:1 randomize ALSYMPCA çalışması süresince, XOFIGO grubunda 93 (% 17) hasta ve plasebo grubunda 54 (16.8) hasta son tedaviden sonra çeşitli zamanlarda sitotoksik kemoterapi almıştır. İki grup arasında hematolojik laboratuvar değerlerinde belirgin herhangi bir farklılık görülmemiştir.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Farmakokinetik, biyolojik dağılım ve dozimetre verileri üç tane faz I çalışmasından elde edilmiştir. Farmakokinetik veriler 25 hastadan 46 ila 250 kBq (0.00124 ila 0.00676 mCi)/kg aralığında değişen dozlarda elde edilmiştir. Farmakokinetik, biyolojik dağılım ve dozimetre verileri 6 haftalık aralıklarla iki kez verilen 100 kBq (0.00270 mCi)/kg dozunda 6 hastada ve 10 hastada 50 (0.00135 mCi), 100 (0.00270 mCi) veya 200 kBq (0.00541 mCi)/kg dozunda elde edilmiştir.

### Emilim:

XOFIGO intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanır ve dolayısıyla biyoyararlanımı %100'dür.

### Dağılım ve Organ Alımı:

İntravenöz enjeksiyondan sonra radyum-223 kandan hızla temizlenir ve başlıca kemiğe ve kemik metastazlarına karışır ya da bağırsağa atılır.

Enjeksiyondan on beş dakika sonra enjekte edilen aktivitenin yaklaşık %20'si kanda kalır. Dördüncü saatte enjekte edilen aktivitenin yaklaşık %4'ü kanda kalırken, enjeksiyondan 24 saat sonra bu miktar %1'den daha aza düşer. Dağılım hacmi kan hacminden daha yüksek olarak periferik kompartmanlara dağılıma işaret etmektedir.

Enjeksiyondan 10 dakika sonra kemikte ve bağırsakta aktivite gözlenmiştir. Enjeksiyondan 4 saat sonra kemikteki aktivite düzeyi %44 ila %77 aralığında olmuştur.

Kalp, karaciğer, böbrekler, mesane ve dalak gibi diğer organlarda enjeksiyondan 4 saat sonra anlamlı alım görülmemiştir.

### Biyotransformasyon:

Radyum-223 bozunan bir izotoptur ve metabolize olmamaktadır.

### Eliminasyon:

Dışkı ile atılım vücuttan başlıca eliminasyon yoludur. Yaklaşık %5'i idrarla atılır ve hepatobilier atılım yönünde herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

Enjeksiyondan 7 gün sonraki tam vücut ölçümleri (bozunma için düzeltildikten sonra) uygulanan aktivitenin medyan olarak %76'sının vücuttan atıldığını göstermektedir. Radyum-223 diklorürün gastrointestinal sistemden eliminasyon oranı, günde bir kez ile haftada bir kez bağırsak boşaltım normal aralığı ile popülasyon dahilinde bağırsak geçişindeki yüksek değişkenlikten etkilenmektedir.

### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Radyum-223 diklorürün farmakokinetiği incelenen doz aralığında (46 ila 250 kBq (0.00124 ila 0.00676 mCi)/kg) doğrusal olmuştur.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Pediyatrik hastalar:

XOFIGO'nun çocuklarda ve 18 yaşın altındaki ergenlerde güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır.

#### Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, idrar ile atılım minimum olduğundan ve başlıca eliminasyon yolu feçes olduğundan dolayı, böbrek yetmezliğinin radyum-223 diklorürün farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

#### Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, radyum-223 metabolize olmayan bir izotop olduğundan dolayı, karaciğer yetmezliğinin radyum-223 diklorürün farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

### 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

#### Sistemik toksisite

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen tek doz ve tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında başlıca bulgular vücut ağırlığı artışında azalma, hematolojik değişiklikler, serum alkalın fosfataz düzeyinde azalma ve kemik iliğinde (hematopoetik hücrelerin deplesyonu, fibröz), dalakta (sekonder ekstramedüller hematopoez) ve kemikte (osteosit deplesyonu, osteoblast, osteoklast, fibroosseöz lezyonlar, epifizyal plak/büyüme dizinde bozulma/deorganizasyon) mikroskobik bulgular olmuştur. Bu bulgular hematopoezde radyasyon kaynaklı bozulma ve osteojenezde azalma ile ilişkili olmuştur ve en düşük aktivite 20 kBq/kg vücut ağırlığı ile başlamıştır (klinik olarak tavsiye edilen dozun 0.4 katı).

Köpeklerde, önerilen klinik doz olan en düşük aktivite 50 kBq/kg ile hematolojik değişimler gözlenmiştir. Köpeklerde 450 kBq (0.0122 mCi) radyum-223 diklorür/kg vücut ağırlığı (önerilen klinik dozun 9 katı) dozunun tek doz uygulamasından sonra doz sınırlayıcı miyelotoksisite görülmüştür.

6 ay boyunca 4 haftada bir, klinik olarak tavsiye edilen 50 kBq/kg vücut ağırlığı aktivitesinin tekrarlanan uygulamasından sonra, iki köpekte yeri değiştirilmeyen pelvik kırıklar gelişmiştir. Tedavi edilen hayvanlarda değişen derecelerde diğer kemik yerlerinde trabeküler kemiğin osteoliz varlığına bağlı olarak, osteoliz bağlamında kendiliğinden oluşan kırık göz ardı edilememektedir. Bu bulguların klinik ilişkisi bilinmemektedir.

150 ve 450 kBq (0.00405 ve 0.0122 mCi)/kg vücut ağırlığı (önerilen klinik dozun 3 ve 9 katı) dozlarının tek enjeksiyonundan sonra köpeklerde retina dekolmanı gözlenmiş; ancak aynı etki önerilen klinik doz olan 50 kBq (0.00135 mCi)/kg vücut ağırlığı dozunun 6 ay süreyle 4 haftada bir uygulanmasından sonra görülmemiştir. Retina dekolmanı uyarılması için tam mekanizma bilinmemektedir, ancak literatür verileri radyumun özellikle köpek gözündeki *tapetum lucidum* içine alındığını göstermektedir. İnsanlarda *tapetum lucidum* bulunmadığından, bu bulguların insanlardaki klinik anlamı belirsizdir. Klinik çalışmalarda herhangi bir retina dekolmanı bildirilmemiştir.

Radyum-223 diklorür atılımında rol alan organlarda herhangi bir histolojik değişiklik gözlenmemiştir.

Sıçanlarda tedaviye başladıktan 7 ila 12 ay sonra klinik olarak ilgili dozlarda kemiği hedef alan radyonüklidlerin bilinen bir etkisi olan osteosarkomlar gözlenmiştir. Köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda osteosarkomlar gözlenmemiştir. XOFIGO ile yürütülen klinik çalışmalarda herhangi bir osteosarkom vakası bildirilmemiştir. Halihazırda radyum-223 maruziyeti ile birlikte hastalarda osteosarkom gelişme riski bilinmemektedir. Daha uzun süreli (12 ila 15 ay) sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen toksisite çalışmalarında osteosarkomlar dışında neoplastik değişikliklerin varlığı da bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler - Sekonder malign neoplazmalar).

#### Embriyotoksisite/Üreme toksisitesi

Üreme toksisitesi ve gelişimsel toksisite üzerine çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Genel olarak radyonüklidler, üreme ve gelişimsel etkilere neden olmaktadır.

$\geq 2054$  kBq/kg vücut ağırlığı radyum-223 diklorürün (klinik önerilen aktivitenin  $\geq 41$  katı) tek doz uygulanmasından sonra erkek sıçanların testislerinde birkaç seminiferöz tübüllerde

minimum sayıda anormal spermatozoidler görülmüştür. Bunun dışında, testisler normal çalışır durumdaydı ve epididimis spermatozoidlerin normal içeriğini ortaya çıkarmıştır.  $\geq 325$  kBq/kg vücut ağırlığı radyum-223 diklorürün (klinik olarak tavsiye edilen aktivitenin  $\geq 6.5$  katı) tek veya tekrarlı olarak uygulanmasından sonra dişi farelerde uterus polipleri (endometriyal stroma) gözlemlenmiştir.

Radyum-223 kemiğe bağlandığından dolayı, kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalarda erkek gonadları üzerinde advers etki potansiyel riski çok düşüktür; ancak göz ardı edilememektedir (bkz. Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon).

#### Genotoksisite/Karsinogenisite

XOFIGO'nun mutajenik ve karsinogenik potansiyeline ilişkin çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

#### Güvenlilik farmakolojisi

Hayati organ sistemlerinde, yani kardiyovasküler (köpek), solunum veya santral sinir sistem (sıçan) üzerinde 450 ila 1000 kBq (0.0122 ila 0.0270 mCi)/kg vücut ağırlığı (önerilen klinik dozun 9 [köpek] ila 20 [sıçan] katı) dozlarının tek doz uygulanmasından sonra anlamlı etkiler görülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Hidroklorik asit  
Sodyum klorür  
Sodyum sitrat  
Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından, bu tıbbi ürün başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

28 gün

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

40°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Radyoaktif materyallere ilişkin ulusal yönetmeliklere göre muhafaza edilmelidir.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

6 mL dolun hacimli flakon.

Gri, klorobütül veya bromobütül kauçuk tıpa ve alüminyum kılıftan mamul flanşlı bir kapak ile kapatılan bir adet 10 mL renksiz, Tip I cam flakon. Her bir kapak sistemi, plastik alt ve üst kapak tarafından desteklenen transparan, yapışkan bir film ile sarılmaktadır.

Sarılan flakon, kurşun konteynerde saklanır ve sevk edilir.

## **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

### **Genel talimatlar**

XOFIGO (alfa partikül yayıcı bir farmasötik ürün), sadece radyofarmasötik ürünleri kullanma yetkisine sahip kişilerce, tahsis edilmiş bir klinik ortamda teslim alınmalı, kullanılmalı ve uygulanmalıdır. XOFIGO'nun teslim alınması, saklanması, kullanılması, sevkiyatı ve imhası, yönetmeliklere ve/veya resmi yetkili kurumun lisansına tabidir.

XOFIGO, kullanıcı tarafından, gerek radyasyon güvenliği gerekse farmasötik kalite gerekliliklerine uygun şekilde kullanılmalıdır. Uygun aseptik önlemler alınmalıdır.

### **Radyasyondan korunma**

Radyum-223 ve yavru nüklidlerin bozunması ile ilişkili gamma radyasyonu, standart cihazlar ile XOFIGO'nun radyoaktivite ölçümüne ve kontaminasyonların tespitine olanak tanımaktadır.

XOFIGO uygulanması, diğer kişiler için (örn., tıbbi personel, bakımdan sorumlu kişiler ve hastanın aile fertleri), radyasyondan ya da idrar, feçes ve kusma döküntüleri gibi vücut sıvılarının kontaminasyonundan kaynaklanan potansiyel riskler ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, ulusal ve yerel yönetmelikler doğrultusunda radyasyondan korunma önlemleri alınmalıdır. Radyum-223 büyük oranda alfa yayıcı olmakla birlikte gamma ve beta radyasyon, radyum-223 ve radyoaktif yavru nüklid izotoplarının bozunması ile ilişkilidir. Hastanın dozlarının hazırlanması/uygulanması vb. ile ilişkili harici radyasyon maruziyeti, uygulanan radyoaktivite genellikle 8 MBq'ın (0.216 mCi) altında olacağından, terapötik amaçlı diğer radyofarmasötik ürünler ile karşılaştırıldığında çok düşüktür. Bununla birlikte, ALARA ("Makul Seviyede Elde Edilebilecek En Düşük") prensibine uygun olarak, radyasyon maruziyetinin en aza indirilmesi için, radyasyon alanlarında geçirilen zamanın en aza indirilmesi, radyasyon kaynaklarına mesafenin en yüksek düzeye getirilmesi ve uygun korunmanın kullanılması önerilmektedir.

Kullanılmayan ürün veya atık materyaller yerel kurallar doğrultusunda atılmalıdır. XOFIGO hazırlanması veya uygulaması ile bağlantılı olarak kullanılan herhangi bir malzeme, radyoaktif atık olarak muamele edilecektir.

Atıklar, Türkiye Atom Enerjisi Kurumu'nun (TAEK) "Radyoaktif Madde Kullanımından Oluşan Atıklara İlişkin Yönetmelik" ve "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" kurallarına uygun olarak bertaraf edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.  
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53  
34770 Ümraniye-İstanbul  
Tel: 0216 528 36 00  
Faks: 0216 645 39 50

## 8. RUHSAT NUMARASI

2016/473

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.06.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

## 11. DOZİMETRE

Absorbe edilen radyasyon dozu hesaplaması, klinik biyolojik dağılım verilerine dayanılarak yapılmıştır. Absorbe edilen dozlar, bilinen beta ve gamma yayan radyonüklidler için yaygın olarak kullanılan Medikal Dahili Radyasyon Dozu (MIRD) algoritmasına dayalı bir yazılım olan OLINDA/EXM (Organ Level Internal Dose Assessment/EXponential Modeling) kullanılarak hesaplanmıştır. Esasen alfa yayıcı olduğundan, gözlenen biyolojik dağılım ve spesifik karakteristikler göz önünde bulundurularak ve XOFIGO için en iyi olası absorbe olacak doz hesaplamalarını yapabilmek üzere radyum-223 için bağırsak, kırmızı kemik iliği ve kemik/osteojenik hücrelerine yönelik olarak ek varsayımlar yapılmıştır (bkz. Tablo 5)

**Tablo 5: Organlara absorbe olan hesaplanan radyasyon dozları**

Hedef Organ	Alfa <sup>1</sup> emiyon (Gy / MBq)	Beta emiyon (Gy / MBq)	Gamma emiyon (Gy / MBq)	Toplam doz (Gy / MBq)	Varyasyon katsayısı (%)
Adrenaller	0,00000	0,00002	0,00009	0,00012	56
Beyin	0,00000	0,00002	0,00008	0,00010	80
Meme	0,00000	0,00002	0,00003	0,00005	120
Safra kesesi duvarı	0,00000	0,00002	0,00021	0,00023	14
LLI <sup>2</sup> Duvarı	0,00000	0,04560	0,00085	0,04645	83
İnce bağırsak duvarı	0,00319	0,00360	0,00047	0,00726	45
Mide duvarı	0,00000	0,00002	0,00012	0,00014	22
ULF <sup>3</sup> duvarı	0,00000	0,03150	0,00082	0,03232	50
Kalp duvarı	0,00161	0,00007	0,00005	0,00173	42
Böbrekler	0,00299	0,00011	0,00011	0,00320	36
Karaciğer	0,00279	0,00010	0,00008	0,00298	36
Akciğerler	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	90
Kas	0,00000	0,00002	0,00010	0,00012	41
Yumurtalıklar	0,00000	0,00002	0,00046	0,00049	40
Pankreas	0,00000	0,00002	0,00009	0,00011	43
Kırmızı kemik iliği	0,13200	0,00642	0,00020	0,13879	41
Osteojenik hücreler	1,14000	0,01490	0,00030	1,15206	41
Cilt	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	79
Dalak	0,00000	0,00002	0,00007	0,00009	54
Testisler	0,00000	0,00002	0,00006	0,00008	59
Timus	0,00000	0,00002	0,00003	0,00006	109
Tiroid	0,00000	0,00002	0,00005	0,00007	96



Mesane duvarı	0,00371	0,00016	0,00016	0,00403	<b>63</b>
Rahim	0,00000	0,00002	0,00023	0,00026	<b>28</b>
Tüm vücut	0,02220	0,00081	0,00012	0,02311	<b>16</b>

<sup>1</sup> Gözlenen yumuşak dokuların çoğunda herhangi bir radyum-223 alımı olmadığı için, toplam organ dozuna alfa katkısı bu organlar için sıfıra ayarlanmıştır.

<sup>2</sup>LLI: Alt kalın bağırsak

<sup>3</sup>ULI: Üst kalın bağırsak

XOFIGO ile yürütülen klinik çalışmalarda gözlenen hematolojik advers ilaç reaksiyonları, kırmızı kemik iliğine absorbe olan hesaplanan dozdan beklenenlerin sıklık ve şiddet olarak çok altındadır. Bu durum, alfa partikülün boyutsal dağılımı ve bunun neticesinde kırmızı kemik iliğine ulaşan radyasyon dozunun tek biçim olmaması ile ilişkili olabilir.

## 12. RADYOFARMASÖTİKLERİN HAZIRLANMASINA YÖNELİK TALİMATLAR

### Hazırlama talimatları

Bu tıbbi ürün, kullanılmadan önce görsel olarak incelenmelidir. XOFIGO, berrak ve renksiz bir çözeltilidir ve renk bozukluğu, partiküler madde veya ambalajında kusur varsa kullanılmamalıdır.

XOFIGO, kullanıma hazır bir çözeltilidir ve başka herhangi bir çözelti ile seyreltilmemeli veya karıştırılmamalıdır.

Her flakon sadece tek kullanımlıktır.

Hastaya verilecek hacim, aşağıdaki faktörler kullanılarak hesaplanmalıdır:

- Hastanın vücut ağırlığı (kg)
- Dozaj düzeyi (50 kBq (0.00135mCi)/kg vücut ağırlığı)
- Ürünün referans tarihte radyoaktivite konsantrasyonu (1000 kBq/mL; 0.0270 mCi/mL). Referans tarih, flakonun ve kurşun kabın etiketinde belirtilmektedir.
- Radyum-223'ün fiziksel bozunmasını düzeltmek için bozunma düzeltme (BD) faktörü. Her bir flakon için BD faktörlerini gösteren bir tablo sağlanmaktadır.

Her bir flakon için BD faktörlerini gösteren bir tablo ürün kutusunun içerisinde bulunmaktadır.

Hastaya uygulanacak toplam hacim aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$$\text{Uygulanacak hacim (mL)} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)} \times \text{doz (50 kBq (0.00135 mCi)/kg vücut ağırlığı)}}{\text{BD faktörü} \times 1000 \text{ kBq (0.0270 mCi)/mL}}$$

Kullanılmayan tıbbi ürünler veya atık materyal yerel gereklilikler doğrultusunda atılmalıdır.